ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYETTA 5 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose contiene 5 microgrammi (µg) di exenatide di sintesi in 20 microlitri (µl), (0,25 mg di exenatide per ml).

Eccipienti:
Ogni dose contiene 44 µg di metacresolo.

Questo prodotto medicinale contiene meno di una 1 mmole di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, penna preriempita.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BYETTA è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con BYETTA deve essere iniziata con una dose di 5 µg di exenatide due volte al giorno (BID) per almeno un mese, al fine di migliorare la tollerabilità. La dose di exenatide può, poi, essere aumentata a 10 µg BID per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 10 µg BID.

BYETTA è disponibile in penna preriempita da 5 µg o 10 µg di exenatide per dose.

BYETTA può essere somministrato in qualsiasi momento nei 60 minuti precedenti il pasto della mattina e della sera (o i due principali pasti del giorno, distanti l'uno dall'altro circa 6 ore o più). BYETTA **non deve** essere somministrato dopo i pasti. Se viene saltata un'iniezione, il trattamento deve essere continuato con la successiva dose prevista.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte alta delle braccia.

BYETTA è raccomandato per un impiego in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che stanno già ricevendo metformina e/o una sulfonilurea . Quando BYETTA viene aggiunto alla terapia in atto con metformina, il dosaggio di metformina in corso può essere mantenuto poiché non è previsto nessun aumento del rischio di ipoglicemia, se confrontato alla metformina da sola. Quando BYETTA è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione del dosaggio della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio di BYETTA non ha bisogno di essere aggiustato giorno per giorno sulla base dell'automonitoraggio dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea.

Esiste un'esperienza limitata relativamente all'uso di BYETTA in combinazione con tiazolidindioni (vedere paragrafo 5.1).

Particolari categorie di pazienti

Pazienti anziani
Nei pazienti sopra i 70 anni BYETTA deve essere usato con cautela e l'incremento di dose da 5 µg a 10 µg deve essere effettuato con particolare attenzione. L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata.

Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento della dose di BYETTA.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min), l'incremento di dose da 5 µg a 10 µg deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

BYETTA non è consigliato per l'uso in pazienti con una malattia renale in stadio terminale o con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti
Non c'è esperienza in bambini e adolescenti sotto i 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

BYETTA non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

BYETTA non deve essere usato nei pazienti con diabete di tipo 2 che richiedono una terapia insulinica a causa di una insufficiente funzione beta-cellulare.

La somministrazione di BYETTA mediante iniezione endovenosa o intramuscolare non è raccomandata.

Nei pazienti con una malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di 5 µg di BYETTA hanno causato un aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati gastrointestinali. BYETTA non è consigliato per un uso nei pazienti con una malattia renale in fase terminale o con grave insufficienza renale (clearance della cretainina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con insufficienza renale moderata è molto limitata.

BYETTA non è stata studiata in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di BYETTA non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali.

L'uso di BYETTA in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina, meglitinidi o inibitori dell'alfa-glucosidasi non è stato studiato e non può essere raccomandato.

L'esperienza nei pazienti con BMI ≤25 è limitata.

Questo prodotto medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Ipoglicemia
Quando BYETTA è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, l'incidenza di ipoglicemia è stata superiore a quella osservata con placebo in associazione ad una sulfonilurea. Negli studi clinici, i pazienti con lieve insufficienza renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione.

Interazioni
L'effetto di BYETTA nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. BYETTA deve essere usato con cautela nei pazienti in trattamento con medicinali per via orale che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale o che presentano un intervallo terapeutico molto stretto. Nel paragrafo 4.5 sono fornite specifiche raccomandazioni per l'assunzione di questi prodotti medicinali rispetto a BYETTA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto di BYETTA nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. Pazienti che assumono medicinali con un intervallo terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere seguiti attentamente. Questi medicinali devono essere assunti secondo una modalità standard rispetto all'iniezione di BYETTA. Se questi prodotti medicinali devono essere somministrati con il cibo, i pazienti devono essere avvertiti di assumerli, se possibile, con il pasto quando BYETTA non è somministrato.

Per prodotti medicinali orali che per l'efficacia sono particolarmente dipendenti dai livelli di concentrazione, come i contraccettivi orali e gli antibiotici, i pazienti devono essere avvisati di assumere questi medicinali almeno 1 ora prima dell'iniezione di BYETTA.

Non sono attesi effetti clinici rilevanti di BYETTA sulla farmacocinetica di metformina o sulfoniluree. Pertanto, non sono necessarie limitazioni nei tempi di assunzione di questi prodotti medicinali rispetto all'iniezione di BYETTA.

Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica, come gli inibitori della pompa protonica, devono essere assunti almeno 1 ora prima o più di 4 ore dopo l'iniezione di BYETTA.

Paracetamolo
Il paracetamolo è stato usato come esempio di farmaco per valutare l'effetto di exenatide sullo svuotamento gastrico. Quando 1000 mg di paracetamolo sono stati somministrati insieme a 10 µg di BYETTA, al tempo 0 (zero) e 1 ora, 2 ore e 4 ore dopo l'iniezione di BYETTA, l'AUC di paracetamolo si è ridotta rispettivamente del 21%, 23% 24% e 14%; la C_{max} si è ridotta rispettivamente del 37%, 56%, 54% e 41%; il T_{max} è aumentato da 0.6 ore nel periodo di controllo a, rispettivamente, 0.9 ore, 4.2 ore, 3.3 ore e 1.6 ore. L'AUC, la C_{max} e il T_{max} del paraceamolo non sono variati in maniera significativa quando il paracetamolo è stato somministrato 1 ora prima dell'iniezione di BYETTA. In base ai risultati di questo studio non è richiesto un aggiustamento del dosaggio di paracetamolo.

Inibitori della HMG CoA reduttasi

L'AUC e la C_{max} di lovastatina sono diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il T_{max} è stato ritardato di circa 4 ore quando BYETTA (10 μg due volte al giorno) è stato somministrato in associazione con una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, l'uso concomitante di BYETTA con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Sebbene non sia richiesto un aggiustamento predeterminato della dose, il paziente dovrebbe essere avvertito di possibili variazioni del LDL-C o colesterolo totale. I profili lipidici devono essere regolarmente monitorati.

Digossina, lisinopril e warfarin
Quando digossina, lisinopril e warfarin sono stati somministrati 30 minuti dopo exenatide, è stato osservato un ritardo del T_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. Tuttavia, dall'introduzione sul mercato, è stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e BYETTA. L'INR deve essere tenuto sotto stretto controllo all'inizio della terapia e durante l'aumento del dosaggio di BYETTA nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di BYETTA in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. BYETTA non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con BYETTA deve essere interrotto.

Non è noto se exenatide passi nel latte umano. BYETTA non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando BYETTA viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate nel corso degli studi di Fase 3. La tabella riporta le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza ≥5% e che sono avvenute più frequentemente nei pazienti trattati con BYETTA rispetto ai pazienti trattati con insulina o placebo. La tabella include anche le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza ≥1% e con un'incidenza, dal punto di vista statistico, significativamente più alta e/o ≥2X nei pazienti trattati con BYETTA rispetto ai pazienti trattati con insulina o placebo.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza è così definita: molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100, <1/10).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi a lungo termine di Fase 3 controllati[1]

Sistema corporeo/reazione avversa	**Frequenza**	
Reazioni	Comune	Molto comune
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione		
Ipoglicemia (con metformina e una sulfonilurea) [2]		X
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)		X
Riduzione dell'appetito	X	
Alterazioni del sistema nervoso		
Cefalea [2]	X	
Vertigini	X	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		
Nausea		X
Vomito		X
Diarrea		X
Dispepsia	X	
Dolore addominale	X	
Malattia da reflusso gastroesofageo	X	
Distensione addominale	X	
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo		
Iperidrosi [2]	X	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		
Nervosismo	X	
Astenia [2]	X	

N= 1788 pazienti trattati con BYETTA nel campione "intent-to-treat (ITT)"

[1] Dati da studi di Fase 3 controllati con comparatore verso placebo, con insulina glargine o con insulina aspart bifasica (30 % insulina aspart solubile/70% cristalli di insulina aspart protaminata) nei quali i pazienti ricevevano anche metformina, tiazolidindioni o una sulfonilurea in aggiunta a BYETTA o al comparatore.

[2] In studi controllati con insulina come comparatore, in cui metformina e una sulfonilurea sono stati somministrati in associazione, l'incidenza per queste reazioni avverse è stata simile nei pazienti trattati con insulina e con BYETTA.

Ipoglicemia
Nel corso degli studi clinici su pazienti trattati con BYETTA e una sulfonilurea (con o senza metformina), l'incidenza dell'ipoglicemia è stata maggiore rispetto al placebo (23,5 % e 25,2 % contro 12,6 % e 3,3 %) ed è apparsa essere dipendente dalle dosi sia di BYETTA che della sulfonilurea. La maggior parte degli episodi di ipoglicemia sono stati di intensità da lieve a moderata e si sono tutti risolti con la somministrazione di carboidrati per via orale.

Nausea
La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con 5 µg o 10 µg di BYETTA, generalmente il 40-50% ha riportato almeno un episodio di nausea. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati e si sono verificati con modalità dose-dipendente. Con il prosieguo della terapia, la frequenza e la gravità si sono ridotte nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi è stata dell'8% nei pazienti trattati con BYETTA, del 3% nei pazienti trattati con placebo e dell'1% nei pazienti trattati con insulina negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento per i pazienti trattati con BYETTA sono stati la nausea (4% dei pazienti) e il vomito (1% dei pazienti). La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% nei pazienti trattati con placebo o con insulina.

I pazienti trattati con BYETTA in studi clinici di estensione in aperto a 82 settimane hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati negli studi controllati.

Reazioni a livello del sito di iniezione
Sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione in circa il 5,1% dei soggetti che hanno ricevuto BYETTA negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Queste reazioni sono state normalmente lievi e non hanno causato un'interruzione del trattamento con BYETTA.

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con BYETTA. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e rimane basso per tutte le 82 settimane di osservazione.

La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide hanno manifestato eventi avversi di incidenza e tipo simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi. Nei tre studi studi clinici controllati con placebo (n=963), il 38% dei pazienti ha avuto un titolo basso di anticorpi anti-exenatide a 30 settimane. Per questo gruppo, il livello di controllo glicemico (HbA_{1c}) è stato generalmente paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Un ulteriore 6% dei pazienti ha avuto un titolo anticorpale più alto a 30 settimane. In circa la metà di questo 6% (3% del totale dei pazienti a cui è stato somministrato BYETTA nel corso degli studi clinici), la risposta glicemica a BYETTA è risultata assente. In due studi clinici controllati con insulina come comparatore (n=475), nei pazienti trattati con BYETTA sono stati osservati efficacia ed eventi avversi confrontabili indipendentemente dal titolo anticorpale.

L'esame di campioni anticorpo-positivi da uno studio non controllato a lungo termine non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

Casi spontanei
Dall'introduzione di BYETTA sul mercato sono state riportate le seguenti ulteriori reazioni avverse:

Alterazioni del sistema immunitario: molto raramente reazione anafilattica.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea, in alcuni casi in associazione ad un aumento della creatinina serica.

Alterazioni del sistema nervoso: disgeusia, sonnolenza.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: eruttazione, costipazione, flatulenza. Sono stati riportati casi di pancreatite.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: rash maculare, rash papulare, prurito, orticaria, edema angioneurotico.

Indagini di laboratorio: aumento del rapporto normalizzato internazionale (INR) in associazione all'uso di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto (possibilmente somministrato per via parenterale) a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX04.

Meccanismo di azione
Exenatide è un incretino-mimetico che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in combinazione con metformina da sola, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in combinazione con metformina, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.

Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

Effetti farmacodinamici
BYETTA migliora il controllo glicemico attaraverso gli effetti immediati e prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

Efficacia clinica
Gli studi clinici hanno coinvolto 3945 soggetti (2997 trattati con exenatide), 56% uomini e 44% donne, 319 soggetti (230 trattati con exenatide) avevano un'età ≥70 anni e 34 soggetti (27 trattati con exenatide) avevano un'età ≥75 anni.

BYETTA ha ridotto l'HbA_{1c} e il peso corporeo nei pazienti trattati per 30 settimane in tre studi controllati con placebo quando BYETTA è stato aggiunto a metformina, ad una sulfonilurea o ad una combinazione di entrambe. Queste riduzioni dell'HbA_{1c} sono state osservate generalmente dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento. Vedere la Tabella 2. La riduzione dell'HbA_{1c} è stata mantenuta nel tempo e la diminuzione di peso è continuata per almeno 82 settimane nel sottogruppo di pazienti trattati con 10 µg BID che hanno completato gli studi controllati con placebo e lo studio di estensione non controllato (n=137).

Tabella 2: Risultati combinati degli studi controllati con placebo a 30 settimane (campione di pazienti "intent to treat")

	Placebo	BYETTA 5µg BID	BYETTA 10µg BID
N	483	480	483
HbA_{1c}(%) basale	8,48	8,42	8,45
Variazione dall'HbA_{1c} dal basale(%)	-0,08	-0,59	-0,89
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un $HbA_{1c}\leq7\%$	7,9	25,3	33,6
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un $HbA_{1c}\leq7\%$ (pazienti che hanno completato gli studi)	10,0	29,6	38,5
Peso corporeo basale (kg)	99,26	97,10	98,11
Variazione del peso corporeo dal basale (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

In uno studio controllato con placebo della durata di 16 settimane, BYETTA (n=121) o placebo (n=112) è stato aggiunto al trattamento in atto con un tiazolidindione, con o senza metformina. BYETTA (5 µg BID per 4 settimane, seguito da 10 µg BID) ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} basale rispetto al placebo (-0,8% contro +0,1%) così come è stata osservata anche una significativa riduzione del peso corporeo (-1,5 contro -0,2 kg). Quando BYETTA è stato usato in associazione a un tiazolidindione, l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile a quella osservata con placebo in associazione a un tiazolidindione. L'esperienza in pazienti con età >65 anni e nei pazienti con insufficienza renale è limitata.

Negli studi di confronto con insulina, BYETTA (5 µg BID per 4 settimane, seguiti da 10 µg BID) in associazione a metformina e una sulfonilurea ha migliorato in maniera significativa (statistica e clinica) il controllo glicemico, come dimostrato dalla riduzione dell'HbA_{1c}. Questo effetto del trattamento è stato paragonabile a quello di insulina glargine in uno studio a 26 settimane (dose media di insulina 24,9 UI/die, range 4-95 UI/die, alla fine dello studio) e di insulina aspart bifasica in uno studio a 52 settimane (dose media di insulina 24,4 UI/die, range 3-78 UI/die, alla fine dello studio). BYETTA ha ridotto l'HbA_{c1} da un valore basale di 8,21% (n=228) e 8,6% (n=222) dell'1,13% e 1,01%, mentre l'insulina glargine ha ridotto l'HbA_{c1} da un valore basale di 8,24% (n=227) dell'1,10% e l'insulina aspart bifasica da un valore basale di 8,67% (n=224) dello 0,86%. Una riduzione del peso corporeo di 2,3 kg (2,6%) è stato ottenuto con BYETTA nello studio a 26 settimane ed una riduzione di 2,5 Kg (2,7%) in uno studio a 52 settimane, mentre il trattamento con insulina è stato associato con un aumento di peso. Le differenze correlate al trattamento (BYETTA meno il comparatore) sono state -4,1 kg nello studio a 26 settimane e -5,4 kg nello studio a 52 settimane. I profili glicemici a 7 punti automisurati (prima e dopo i pasti e alle 3 di notte) hanno evidenziato valori di glicemia significativamente ridotti rispetto all'insulina nei periodi post-prandiali dopo l'iniezione di BYETTA. I valori della glicemia precedenti il pasto sono stati generalmente più bassi nei pazienti trattati con insulina rispetto ai pazienti trattati con BYETTA. I valori medi giornalieri della glicemia sono stati simili tra BYETTA e l'insulina. In questi studi l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile tra i due trattamenti con BYETTA e con insulina.

BYETTA non ha mostrato effetti avversi sui parametri lipidici. Con la riduzione del peso corporeo è stata osservata una tendenza ad una riduzione dei trigliceridi.

Gli studi clinici con BYETTA hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, documentata tramite indicatori quali l'"homeostasis model assessment" (HOMA-B) per la funzione beta-cellulare e il rapporto proinsulina/insulina. Uno studio farmacodinamico ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) il ripristino della prima fase di secrezione insulinica e un

miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta ad un bolo endovenoso di glucosio.

Una riduzione del peso corporeo è stato osservato nei pazienti trattati con BYETTA indipendentemente dal manifestarsi di nausea, sebbene la riduzione sia maggiore nel gruppo di pazienti con nausea (riduzione media 2,4 kg contro 1,7 kg) negli studi controllati a lungo termine fino a 52 settimane.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo, a seguito di una riduzione dell'appetito ed un aumento del senso di sazietà.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea a pazienti con diabete di tipo 2, exenatide raggiunge il picco mediano della concentrazione plasmatica in 2 ore. Il picco medio di concentrazione di exenatide (C_{max}) è stato 211 pg/ml e l'intera area sotto la curva (AUC_{0-inf}) è stata di 1036 pg•h/ml dopo la somministrazione sottocutanea di una dose di 10 µg di exenatide. L'esposizione ad exenatide è aumentata proporzionalmente all'incremento della dose terapeutica da 5 µg a 10 µg. Un'esposizione simile viene ottenuta con la somministrazione sottocutanea di exenatide nell'addome, nella coscia o nelle braccia.

Distribuzione
Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l.

Metabolismo ed eliminazione
Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. Negli studi clinici la clearance apparente media di exenatide è 9 l/h e l'emivita media terminale è di 2,4 h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni particolari
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min), la clearance di exenatide è stata lievemente ridotta rispetto alla clearance in individui con funzione renale normale (riduzione del 13 % e del 36 % rispettivamente nell'insufficienza renale lieve e moderata). La clearance è stata significativamente ridotta per l'84% nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale, pertanto non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

Sesso e razza
Sesso e razza non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

Anziani
I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con un aumento dell'età fino a circa 75 anni. Non esistono dati di farmacocinetica nei pazienti con più di 75 anni.

Bambini e adolescenti
La farmacocinetica di exenatide non è stata studiata nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

In ratti femmina a cui è stato somministrato exenatide per 2 anni, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi benigni a cellule C tiroidee alla dose più alta, 250 µg/kg/die, una dose che ha prodotto un'esposizione plasmatica ad exenatide 130 volte superiore all'esposizione clinica nell'uomo. Questa incidenza non ha avuto una significatività statistica quando aggiustata per la sopravvivenza. Non c'è stata una risposta cancerogenica nei ratti maschio o nei topi di ambo i sessi.

Gli studi su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti su fertilità o gravidanza. Alte dosi di exenatide durante il periodo intermedio di gravidanza hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale nel topo, hanno inoltre ridotto lo sviluppo fetale nei conigli. Lo sviluppo neonatale è stato ridotto nel topo esposto ad alte dosi durante la fase finale della gravidanza e l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

metacresolo
mannitolo
acido acetico glaciale
sodio acetato triidrato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Periodo di validità per la penna in uso: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Durante l'uso
La penna deve essere riposta in frigorifero ogni volta dopo l'uso. Comunque, per il prodotto in uso è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica a temperatura ≤25°C per 7 giorni (168 ore), durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.

La penna non deve essere conservata con l'ago inserito.
Riposizionare il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia di vetro di Tipo I con un pistone di gomma (bromobutile), disco di gomma e ghiera di alluminio. Ogni cartuccia è assemblata in un dispositivo di iniezione a penna (penna).
Ogni penna preriempita contiene 60 dosi di soluzione sterile con conservante (circa 1,2 ml).

Confezione da 1 e 3 penne. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi. Esempi di aghi usa e getta che possono essere usati con la penna di BYETTA sono i seguenti: aghi da 29, 30, 31 gauge (0,25 – 0,33 mm di diametro) e 12,7 mm, 8 mm o 5 mm di lunghezza.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve essere informato di gettare via l'ago dopo ogni iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso
BYETTA deve essere usato da una sola persona.
Le istruzioni per usare la penna, riportate con il foglio illustrativo, devono essere seguite attentamente.
La penna deve essere conservata senza l'ago.

BYETTA non deve essere usato in presenza di particelle o se la soluzione appare torbida e/o colorata.

BYETTA non deve essere usato se è stato congelato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/0X/XXX/001-2

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

XX mese 200X

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYETTA 10 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose contiene 10 microgrammi (µg) di exenatide di sintesi in 40 microlitri (µl), (0,25 mg di exenatide per ml).

Eccipienti:
Ogni dose contiene 88 µg di metacresolo.

Questo prodotto medicinale contiene meno di una 1 mmole di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, penna preriempita.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BYETTA è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con BYETTA deve essere iniziata con una dose di 5 µg di exenatide due volte al giorno (BID) per almeno un mese, al fine di migliorare la tollerabilità. La dose di exenatide può, poi, essere aumentata a 10 µg BID per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 10 µg BID.

BYETTA è disponibile in penna preriempita da 5 µg o 10 µg di exenatide per dose.

BYETTA può essere somministrato in qualsiasi momento nei 60 minuti precedenti il pasto della mattina e della sera (o i due principali pasti del giorno, distanti l'uno dall'altro circa 6 ore o più). BYETTA **non deve** essere somministrato dopo i pasti. Se viene saltata un'iniezione, il trattamento deve essere continuato con la successiva dose prevista.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte alta delle braccia.

BYETTA è raccomandato per un impiego in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che stanno già ricevendo metformina e/o una sulfonilurea . Quando BYETTA viene aggiunto alla terapia in atto con metformina, il dosaggio di metformina in corso può essere mantenuto poiché non è previsto nessun aumento del rischio di ipoglicemia, se confrontato alla metformina da sola. Quando BYETTA è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione del dosaggio della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio di BYETTA non ha bisogno di essere aggiustato giorno per giorno sulla base dell'automonitoraggio dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea.

Esiste un'esperienza limitata relativamente all'uso di BYETTA in combinazione con tiazolidindioni (vedere paragrafo 5.1).

Particolari categorie di pazienti

Pazienti anziani
Nei pazienti sopra i 70 anni BYETTA deve essere usato con cautela e l'incremento di dose da 5 µg a 10 µg deve essere effettuato con particolare attenzione. L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata.

Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) non è necessario un aggiustamento della dose di BYETTA.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min), l'incremento di dose da 5 µg a 10 µg deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

BYETTA non è consigliato per l'uso in pazienti con una malattia renale in stadio terminale o con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Bambini e adolescenti
Non c'è esperienza in bambini e adolescenti sotto i 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

BYETTA non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

BYETTA non deve essere usato nei pazienti con diabete di tipo 2 che richiedono una terapia insulinica a causa di una insufficiente funzione beta-cellulare.

La somministrazione di BYETTA mediante iniezione endovenosa o intramuscolare non è raccomandata.

Nei pazienti con una malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di 5 µg di BYETTA hanno causato un aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati gastrointestinali. BYETTA non è consigliato per un uso nei pazienti con una malattia renale in fase terminale o con grave insufficienza renale (clearance della cretainina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con insufficienza renale moderata è molto limitata.

BYETTA non è stata studiata in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di BYETTA non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali.

L'uso di BYETTA in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina, meglitinidi o inibitori dell'alfa-glucosidasi non è stato studiato e non può essere raccomandato.

L'esperienza nei pazienti con BMI ≤25 è limitata.

Questo prodotto medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Ipoglicemia
Quando BYETTA è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, l'incidenza di ipoglicemia è stata superiore a quella osservata con placebo in associazione ad una sulfonilurea. Negli studi clinici, i pazienti con lieve insufficienza renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione.

Interazioni
L'effetto di BYETTA nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. BYETTA deve essere usato con cautela nei pazienti in trattamento con medicinali per via orale che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale o che presentano un intervallo terapeutico molto stretto. Nel paragrafo 4.5 sono fornite specifiche raccomandazioni per l'assunzione di questi prodotti medicinali rispetto a BYETTA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto di BYETTA nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. Pazienti che assumono medicinali con un intervallo terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere seguiti attentamente. Questi medicinali devono essere assunti secondo una modalità standard rispetto all'iniezione di BYETTA. Se questi prodotti medicinali devono essere somministrati con il cibo, i pazienti devono essere avvertiti di assumerli, se possibile, con il pasto quando BYETTA non è somministrato.

Per prodotti medicinali orali che per l'efficacia sono particolarmente dipendenti dai livelli di concentrazione, come i contraccettivi orali e gli antibiotici, i pazienti devono essere avvisati di assumere questi medicinali almeno 1 ora prima dell'iniezione di BYETTA.

Non sono attesi effetti clinici rilevanti di BYETTA sulla farmacocinetica di metformina o sulfoniluree. Pertanto, non sono necessarie limitazioni nei tempi di assunzione di questi prodotti medicinali rispetto all'iniezione di BYETTA.

Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica, come gli inibitori della pompa protonica, devono essere assunti almeno 1 ora prima o più di 4 ore dopo l'iniezione di BYETTA.

Paracetamolo
Il paracetamolo è stato usato come esempio di farmaco per valutare l'effetto di exenatide sullo svuotamento gastrico. Quando 1000 mg di paracetamolo sono stati somministrati insieme a 10 μg di BYETTA, al tempo 0 (zero) e 1 ora, 2 ore e 4 ore dopo l'iniezione di BYETTA, l'AUC di paracetamolo si è ridotta rispettivamente del 21%, 23% 24% e 14%; la C_{max} si è ridotta rispettivamente del 37%, 56%, 54% e 41%; il T_{max} è aumentato da 0.6 ore nel periodo di controllo a, rispettivamente, 0.9 ore, 4.2 ore, 3.3 ore e 1.6 ore. L'AUC, la C_{max} e il T_{max} del paraceamolo non sono variati in maniera significativa quando il paracetamolo è stato somministrato 1 ora prima dell'iniezione di BYETTA. In base ai risultati di questo studio non è richiesto un aggiustamento del dosaggio di paracetamolo.

Inibitori della HMG CoA reduttasi

L'AUC e la C_{max} di lovastatina sono diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il T_{max} è stato ritardato di circa 4 ore quando BYETTA (10 µg due volte al giorno) è stato somministrato in associazione con una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, l'uso concomitante di BYETTA con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Sebbene non sia richiesto un aggiustamento predeterminato della dose, il paziente dovrebbe essere avvertito di possibili variazioni del LDL-C o colesterolo totale. I profili lipidici devono essere regolarmente monitorati.

Digossina, lisinopril e warfarin
Quando digossina, lisinopril e warfarin sono stati somministrati 30 minuti dopo exenatide, è stato osservato un ritardo del T_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. Tuttavia, dall'introduzione sul mercato, è stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e BYETTA. L'INR deve essere tenuto sotto stretto controllo all'inizio della terapia e durante l'aumento del dosaggio di BYETTA nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di BYETTA in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. BYETTA non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con BYETTA deve essere interrotto.

Non è noto se exenatide passi nel latte umano. BYETTA non deve essere usato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando BYETTA viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate nel corso degli studi di Fase 3. La tabella riporta le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza ≥5% e che sono avvenute più frequentemente nei pazienti trattati con BYETTA rispetto ai pazienti trattati con insulina o placebo. La tabella include anche le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza ≥1% e con un'incidenza, dal punto vista statistico, significativamente più alta e/o ≥2X nei pazienti trattati con BYETTA rispetto ai pazienti trattati con insulina o placebo.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza è così definita: molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100, <1/10).

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi a lungo termine di Fase 3 controllati[1]

Sistema corporeo/reazione avversa	**Frequenza**	
Reazioni	Comune	Molto comune
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione		
Ipoglicemia (con metformina e una sulfonilurea) [2]		X
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)		X
Riduzione dell'appetito	X	
Alterazioni del sistema nervoso		
Cefalea [2]	X	
Vertigini	X	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		
Nausea		X
Vomito		X
Diarrea		X
Dispepsia	X	
Dolore addominale	X	
Malattia da reflusso gastroesofageo	X	
Distensione addominale	X	
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo		
Iperidrosi [2]	X	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		
Nervosismo	X	
Astenia [2]	X	

N= 1788 pazienti trattati con BYETTA nel campione "intent-to-treat (ITT)"

[1] Dati da studi di Fase 3 controllati con comparatore verso placebo, con insulina glargine o con insulina aspart bifasica (30 % insulina aspart solubile/70% cristalli di insulina aspart protaminata) nei quali i pazienti ricevevano anche metformina, tiazolidindioni o una sulfonilurea in aggiunta a BYETTA o al comparatore.

[2] In studi controllati con insulina come comparatore, in cui metformina e una sulfonilurea sono stati somministrati in associazione, l'incidenza per queste reazioni avverse è stata simile nei pazienti trattati con insulina e con BYETTA.

Ipoglicemia
Nel corso degli studi clinici su pazienti trattati con BYETTA e una sulfonilurea (con o senza metformina), l'incidenza dell'ipoglicemia è stata maggiore rispetto al placebo (23,5 % e 25,2 % contro 12,6 % e 3,3 %) ed è apparsa essere dipendente dalle dosi sia di BYETTA che della sulfonilurea. La maggior parte degli episodi di ipoglicemia sono stati di intensità da lieve a moderata e si sono tutti risolti con la somministrazione di carboidrati per via orale.

Nausea
La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con 5 µg o 10 µg di BYETTA, generalmente il 40-50% ha riportato almeno un episodio di nausea. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati e si sono verificati con modalità dose-dipendente. Con il prosieguo della terapia, la frequenza e la gravità si sono ridotte nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi è stata dell'8% nei pazienti trattati con BYETTA, del 3% nei pazienti trattati con placebo e dell'1% nei pazienti trattati con insulina negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento per i pazienti trattati con BYETTA sono stati la nausea (4% dei pazienti) e il vomito (1% dei pazienti). La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% nei pazienti trattati con placebo o con insulina.

I pazienti trattati con BYETTA in studi clinici di estensione in aperto a 82 settimane hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati negli studi controllati.

Reazioni a livello del sito di iniezione
Sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione in circa il 5,1% dei soggetti che hanno ricevuto BYETTA negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Queste reazioni sono state normalmente lievi e non hanno causato un'interruzione del trattamento con BYETTA.

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con BYETTA. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e rimane basso per tutte le 82 settimane di osservazione.

La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide hanno manifestato eventi avversi di incidenza e tipo simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi. Nei tre studi studi clinici controllati con placebo (n=963), il 38% dei pazienti ha avuto un titolo basso di anticorpi anti-exenatide a 30 settimane. Per questo gruppo, il livello di controllo glicemico (HbA_{1c}) è stato generalmente paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Un ulteriore 6% dei pazienti ha avuto un titolo anticorpale più alto a 30 settimane. In circa la metà di questo 6% (3% del totale dei pazienti a cui è stato somministrato BYETTA nel corso degli studi clinici), la risposta glicemica a BYETTA è risultata assente. In due studi clinici controllati con insulina come comparatore (n=475), nei pazienti trattati con BYETTA sono stati osservati efficacia ed eventi avversi confrontabili indipendentemente dal titolo anticorpale.

L'esame di campioni anticorpo-positivi da uno studio non controllato a lungo termine non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

Casi spontanei
Dall'introduzione di BYETTA sul mercato sono state riportate le seguenti ulteriori reazioni avverse:

Alterazioni del sistema immunitario: molto raramente reazione anafilattica.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea, in alcuni casi in associazione ad un aumento della creatinina serica.

Alterazioni del sistema nervoso: disgeusia, sonnolenza.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: eruttazione, costipazione, flatulenza. Sono stati riportati casi di pancreatite.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: rash maculare, rash papulare, prurito, orticaria, edema angioneurotico.

Indagini di laboratorio: aumento del rapporto normalizzato internazionale (INR) in associazione all'uso di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto (possibilmente somministrato per via parenterale) a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX04.

Meccanismo di azione
Exenatide è un incretino-mimetico che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in combinazione con metformina da sola, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in combinazione con metformina, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.

Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

Effetti farmacodinamici
BYETTA migliora il controllo glicemico attaraverso gli effetti immediati e prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

Efficacia clinica
Gli studi clinici hanno coinvolto 3945 soggetti (2997 trattati con exenatide), 56% uomini e 44% donne, 319 soggetti (230 trattati con exenatide) avevano un'età ≥70 anni e 34 soggetti (27 trattati con exenatide) avevano un'età ≥75 anni.

BYETTA ha ridotto l'HbA_{1c} e il peso corporeo nei pazienti trattati per 30 settimane in tre studi controllati con placebo quando BYETTA è stato aggiunto a metformina, ad una sulfonilurea o ad una combinazione di entrambe. Queste riduzioni dell'HbA_{1c} sono state osservate generalmente dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento. Vedere la Tabella 2. La riduzione dell'HbA_{1c} è stata mantenuta nel tempo e la diminuzione di peso è continuata per almeno 82 settimane nel sottogruppo di pazienti trattati con 10 µg BID che hanno completato gli studi controllati con placebo e lo studio di estensione non controllato (n=137).

Tabella 2: Risultati combinati degli studi controllati con placebo a 30 settimane (campione di pazienti "intent to treat")

	Placebo	BYETTA 5µg BID	BYETTA 10µg BID
N	483	480	483
HbA_{1c}(%) basale	8,48	8,42	8,45
Variazione dall'HbA_{1c} dal basale(%)	-0,08	-0,59	-0,89
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un $HbA_{1c}\leq7\%$	7,9	25,3	33,6
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un $HbA_{1c}\leq7\%$ (pazienti che hanno completato gli studi)	10,0	29,6	38,5
Peso corporeo basale (kg)	99,26	97,10	98,11
Variazione del peso corporeo dal basale (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

In uno studio controllato con placebo della durata di 16 settimane, BYETTA (n=121) o placebo (n=112) è stato aggiunto al trattamento in atto con un tiazolidindione, con o senza metformina. BYETTA (5 µg BID per 4 settimane, seguito da 10 µg BID) ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} basale rispetto al placebo (-0,8% contro +0,1%) così come è stata osservata anche una significativa riduzione del peso corporeo (-1,5 contro -0,2 kg). Quando BYETTA è stato usato in associazione a un tiazolidindione, l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile a quella osservata con placebo in associazione a un tiazolidindione. L'esperienza in pazienti con età >65 anni e nei pazienti con insufficienza renale è limitata.

Negli studi di confronto con insulina, BYETTA (5 µg BID per 4 settimane, seguiti da 10 µg BID) in associazione a metformina e una sulfonilurea ha migliorato in maniera significativa (statistica e clinica) il controllo glicemico, come dimostrato dalla riduzione dell'HbA_{1c}. Questo effetto del trattamento è stato paragonabile a quello di insulina glargine in uno studio a 26 settimane (dose media di insulina 24,9 UI/die, range 4-95 UI/die, alla fine dello studio) e di insulina aspart bifasica in uno studio a 52 settimane (dose media di insulina 24,4 UI/die, range 3-78 UI/die, alla fine dello studio). BYETTA ha ridotto l'HbA_{c1} da un valore basale di 8,21% (n=228) e 8,6% (n=222) dell'1,13% e 1,01%, mentre l'insulina glargine ha ridotto l'HbA_{c1} da un valore basale di 8,24% (n=227) dell'1,10% e l'insulina aspart bifasica da un valore basale di 8,67% (n=224) dello 0,86%. Una riduzione del peso corporeo di 2,3 kg (2,6%) è stato ottenuto con BYETTA nello studio a 26 settimane ed una riduzione di 2,5 Kg (2,7%) in uno studio a 52 settimane, mentre il trattamento con insulina è stato associato con un aumento di peso. Le differenze correlate al trattamento (BYETTA meno il comparatore) sono state -4,1 kg nello studio a 26 settimane e -5,4 kg nello studio a 52 settimane. I profili glicemici a 7 punti automisurati (prima e dopo i pasti e alle 3 di notte) hanno evidenziato valori di glicemia significativamente ridotti rispetto all'insulina nei periodi post-prandiali dopo l'iniezione di BYETTA. I valori della glicemia precedenti il pasto sono stati generalmente più bassi nei pazienti trattati con insulina rispetto ai pazienti trattati con BYETTA. I valori medi giornalieri della glicemia sono stati simili tra BYETTA e l'insulina. In questi studi l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile tra i due trattamenti con BYETTA e con insulina.

BYETTA non ha mostrato effetti avversi sui parametri lipidici. Con la riduzione del peso corporeo è stata osservata una tendenza ad una riduzione dei trigliceridi.

Gli studi clinici con BYETTA hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, documentata tramite indicatori quali l'"homeostasis model assessment" (HOMA-B) per la funzione beta-cellulare e il rapporto proinsulina/insulina. Uno studio farmacodinamico ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) il ripristino della prima fase di secrezione insulinica e un

miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta ad un bolo endovenoso di glucosio.

Una riduzione del peso corporeo è stato osservato nei pazienti trattati con BYETTA indipendentemente dal manifestarsi di nausea, sebbene la riduzione sia maggiore nel gruppo di pazienti con nausea (riduzione media 2,4 kg contro 1,7 kg) negli studi controllati a lungo termine fino a 52 settimane.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo, a seguito di una riduzione dell'appetito ed un aumento del senso di sazietà.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea a pazienti con diabete di tipo 2, exenatide raggiunge il picco mediano della concentrazione plasmatica in 2 ore. Il picco medio di concentrazione di exenatide (C_{max}) è stato 211 pg/ml e l'intera area sotto la curva (AUC_{0-inf}) è stata di 1036 pg•h/ml dopo la somministrazione sottocutanea di una dose di 10 µg di exenatide. L'esposizione ad exenatide è aumentata proporzionalmente all'incremento della dose terapeutica da 5 µg a 10 µg. Un'esposizione simile viene ottenuta con la somministrazione sottocutanea di exenatide nell'addome, nella coscia o nelle braccia.

Distribuzione
Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l.

Metabolismo ed eliminazione
Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. Negli studi clinici la clearance apparente media di exenatide è 9 l/h e l'emivita media terminale è di 2,4 h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni particolari
Pazienti con insufficienza renale
Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min), la clearance di exenatide è stata lievemente ridotta rispetto alla clearance in individui con funzione renale normale (riduzione del 13 % e del 36 % rispettivamente nell'insufficienza renale lieve e moderata). La clearance è stata significativamente ridotta per l'84% nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale, pertanto non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

Sesso e razza
Sesso e razza non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

Anziani
I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con un aumento dell'età fino a circa 75 anni. Non esistono dati di farmacocinetica nei pazienti con più di 75 anni.

Bambini e adolescenti
La farmacocinetica di exenatide non è stata studiata nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

In ratti femmina a cui è stato somministrato exenatide per 2 anni, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi benigni a cellule C tiroidee alla dose più alta, 250 µg/kg/die, una dose che ha prodotto un'esposizione plasmatica ad exenatide 130 volte superiore all'esposizione clinica nell'uomo. Questa incidenza non ha avuto una significatività statistica quando aggiustata per la sopravvivenza. Non c'è stata una risposta cancerogenica nei ratti maschio o nei topi di ambo i sessi.

Gli studi su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti su fertilità o gravidanza. Alte dosi di exenatide durante il periodo intermedio di gravidanza hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale nel topo, hanno inoltre ridotto lo sviluppo fetale nei conigli. Lo sviluppo neonatale è stato ridotto nel topo esposto ad alte dosi durante la fase finale della gravidanza e l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

metacresolo
mannitolo
acido acetico glaciale
sodio acetato triidrato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Periodo di validità per la penna in uso: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Durante l'uso
La penna deve essere riposta in frigorifero ogni volta dopo l'uso. Comunque, per il prodotto in uso è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica a temperatura ≤25°C per 7 giorni (168 ore), durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.

La penna non deve essere conservata con l'ago inserito.
Riposizionare il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia di vetro di Tipo I con un pistone di gomma (bromobutile), disco di gomma e ghiera di alluminio. Ogni cartuccia è assemblata in un dispositivo di iniezione a penna (penna).
Ogni penna preiempita contiene 60 dosi di soluzione sterile con conservante (circa 2,4 ml)

Confezione da 1 e 3 penne. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi. Esempi di aghi usa e getta che possono essere usati con la penna di BYETTA sono i seguenti: aghi da 29, 30, 31 gauge (0,25 – 0,33 mm di diametro) e 12,7 mm, 8 mm o 5 mm di lunghezza.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve essere informato di gettare via l'ago dopo ogni iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso
BYETTA deve essere usato da una sola persona.
Le istruzioni per usare la penna, riportate con il foglio illustrativo, devono essere seguite attentamente.
La penna deve essere conservata senza l'ago.

BYETTA non deve essere usato in presenza di particelle o se la soluzione appare torbida e/o colorata.

BYETTA non deve essere usato se è stato congelato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/0X/XXX/003-4

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

XX mese 200X

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
35396 Giessen
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza sia attivo e funzionante prima che il prodotto medicinale sia in commercio e per tutto il periodo in cui il prodotto medicinale in commercio è utilizzato.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

{ASTUCCIO DI 1 PENNA}
{ASTUCCIO DI 3 PENNE}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Byetta 5 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
Exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose contiene 5 microgrammi di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, acido acetico glaciale, acetato di sodio triidrato, acqua per preparazioni iniettabili.
Contiene metacresolo. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, penna preriempita.
1 penna (60 dosi)
3 penne (3 X 60 dosi)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo e il manuale per l'utilizzatore della penna prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Eliminare la penna 30 giorni dopo il primo impiego.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Riporre la penna in frigorifero ogni volta dopo l'uso. Comunque, il prodotto medicinale è stabile fino a 25°C per 7 giorni (168 ore), durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.
Non conservare con l'ago inserito.
Riposizionare il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/0X/XXX/00X
EU/1/0X/XXX/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Byetta 5

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

{ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BYETTA 5 µg preparazione iniettabile
Exenatide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 dosi (1,2 ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

{ASTUCCIO DI 1 PENNA}
{ASTUCCIO DI 3 PENNE}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Byetta 10 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
Exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose contiene 10 microgrammi di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, acido acetico glaciale, acetato di sodio triidrato, acqua per preparazioni iniettabili.
Contiene metacresolo. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, penna preriempita.
1 penna (60 dosi)
3 penne (3 X 60 dosi)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo e il manuale per l'utilizzatore della penna prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Eliminare la penna 30 giorni dopo il primo impiego.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Riporre la penna in frigorifero ogni volta dopo l'uso. Comunque, il prodotto medicinale è stabile fino a 25°C per 7 giorni (168 ore), durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.
Non conservare con l'ago inserito.
Riposizionare il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/0X/XXX/00X
EU/1/0X/XXX/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Byetta 10

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

{ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BYETTA 10 µg preparazione iniettabile
Exenatide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 dosi (2,4 ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

BYETTA 5 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
BYETTA 10 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
(exenatide)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è BYETTA e a che cosa serve
2. Prima di usare BYETTA
3. Come usare BYETTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BYETTA
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È BYETTA E A CHE COSA SERVE

BYETTA è un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti con diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente).

BYETTA è usato con altri farmaci per il diabete chiamati metformina e/o sulfoniluree. Il medico le sta prescrivendo BYETTA come farmaco aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il suo diabete deriva dal fatto che il suo organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o se il suo organismo non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. BYETTA aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. PRIMA DI USARE BYETTA

Non usi BYETTA

- Se è allergico (ipersensibile) ad exenatide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di BYETTA, elencati alla fine di questo foglio illustrativo.

Faccia attenzione con BYETTA soprattutto

- Quando viene usato in associazione ad una sulfonilurea, poiché può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfonilurea, chieda al medico o al farmacista.
- BYETTA deve essere iniettato sotto la cute e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.

- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione del cibo, l'uso di BYETTA non è raccomandato. BYETTA rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- L'uso di BYETTA con insuline non è raccomandato.
- L'esperienza con BYETTA in pazienti con problemi ai reni è limitata. L'uso di BYETTA non è raccomandato se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi.
- Non c'è esperienza con BYETTA nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni e, pertanto, l'uso di BYETTA non è raccomandato in questo gruppo di età.

Uso di BYETTA con altri medicinali

BYETTA rallenta lo svuotamento gastrico e può influenzare i farmaci che hanno bisogno di passare velocemente attraverso lo stomaco.

Chieda al medico se deve essere cambiata l'ora in cui prende ogni altra compressa (per esempio, pillola anticoncezionale, antibiotici). Per le compresse che devono essere prese col cibo, può essere meglio se vengono prese al pasto in cui BYETTA non viene somministrato.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di BYETTA con cibi e bevande

Usi BYETTA in qualsiasi momento entro i 60 minuti (1 ora) **prima** di un pasto. (Vedere paragrafo 3 "Come usare BYETTA"). **Non** usi BYETTA **dopo** un pasto.

Gravidanza e allattamento

Non è noto se BYETTA possa avere effetti dannosi sul feto. Informi il medico se è in gravidanza, pensa di poterlo essere o sta progettando una gravidanza, dato che BYETTA non deve essere usato durante la gravidanza.

Non è noto se BYETTA passi nel latte materno. BYETTA non deve essere usato durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se usa BYETTA in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di BYETTA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.
Questo medicinale contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche.

3. COME USARE BYETTA

Usi sempre BYETTA seguendo esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, deve consultare il medico, l'infermiere del centro antidiabetico o il farmacista.
BYETTA è disponibile in due presentazioni: BYETTA 5 microgrammi(µg) e BYETTA 10 microgrammi(µg). All'inizio il medico può dirle di usare BYETTA 5 µg due volte al giorno per

cominciare. Dopo aver usato BYETTA 5 µg due volte al giorno per 30 giorni, il medico può aumentare la dose a BYETTA 10 µg due volte al giorno. Un'unica iniezione della penna preriempita le somministrerà la sua dose. Non cambi la dose a meno che non glielo dica il medico.

BYETTA deve essere iniettato in qualunque momento nei 60 minuti (1 ora) **prima** del pasto del mattino e della sera, oppure prima dei due pasti principali del giorno che devono essere distanti l'uno dall'altro circa 6 ore o più. **Non** usare BYETTA **dopo** i pasti.

BYETTA viene iniettato sotto la cute (iniezione sottocutanea) della parte alta della gamba (coscia), dello stomaco (addome) o della parte alta delle braccia.

Non ha bisogno di misurare i suoi livelli di glucosio nel sangue giorno per giorno per regolare la dose di BYETTA. Tuttavia, se sta usando anche una sulfonilurea, il medico può dirle di controllare i livelli di zucchero nel sangue per aggiustare il dosaggio della sulfonilurea.

Per le istruzioni su come usare la penna di BYETTA, legga il manuale per l'utilizzatore della penna.

Il medico o l'infermiere deve insegnarle come si inietta BYETTA prima di usarlo per la prima volta.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi. Esempi di aghi usa e getta che possono essere usati con la penna di BYETTA sono i seguenti:
- aghi da 29 (sottili), 30 o 31 (più sottili) gauge (0,25 – 0,33 mm di diametro) e
- 12,7 mm, 8 mm o 5 mm di lunghezza.

Chieda al medico o all'infermiere quale gauge (diametro) e lunghezza di ago sono migliori per lei.

Usi un nuovo ago per ogni iniezione e lo getti via dopo ogni uso. Questo farmaco è per lei; non condivida mai la penna di BYETTA con altri.

Se usa più BYETTA di quanto deve

Se usa una dose troppo alta di BYETTA può avere bisogno immediatamente di un trattamento medico. Una dose troppo alta di BYETTA può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue.

Se dimentica di usare BYETTA

Se dimentica di prendere una dose di BYETTA, salti questa dose e prenda la dose successiva come prescritto dal medico. **Non** prenda una dose doppia e non aumenti la quantità della dose successiva per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con BYETTA

Se le sembra di dovere interrompere il trattamento con BYETTA, consulti il medico. Se interrompe il trattamento con BYETTA, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere del centro antidiabetico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, BYETTA può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni, manifestati da più di 1 paziente su 10: nausea (la nausea è il più comune effetto indesiderato all'inizio del trattamento con BYETTA, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti), vomito o diarrea.

Quando BYETTA è usato insieme ad un farmaco che contiene una sulfonilurea, possono verificarsi molto comunemente episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando BYETTA, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfonilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico dovrebbe dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Comuni, manifestati da meno di 1 paziente su 10, ma da più di 1 paziente su 100: capogiri, mal di testa, diminuzione dell'appetito, nervosismo, dolore a livello dello stomaco, gonfiore, indigestione, aumento della sudorazione, perdita di energia e di forza o bruciore di stomaco, reazioni (arrossamento) a livello del sito di iniezione.

Sono stati, inoltre, riportati alcuni altri effetti indesiderati: angioedema, ipersensibilità (arrossamenti, prurito, rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola), disidratazione talvolta con una riduzione della funzione renale, strano sapore in bocca, sonnolenza, costipazione, eruttazione, flatulenza. Sono state riportate variazione del INR (misura del tempo di sanguinamento) quando è stato usato insieme a warfarin. Sono stati riportati casi di pancreatite (sintomi come un forte dolore all'altezza dello stomaco). Molto raramente sono state riportate alcune gravi reazioni allergiche (anafilassi).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:

- gonfiore del volto, della lingua o della gola
- difficoltà ad ingoiare
- prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

BYETTA può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE BYETTA

Tenere BYETTA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi BYETTA dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Dopo il primo utilizzo, la penna di BYETTA deve essere tenuta ancora ad una temperatura fredda (in frigorifero) tra 2°C e 8°C. Il medicinale è, comunque, stabile fino a 25°C per 7 giorni (168 ore), durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.

Riposizioni il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce. Non la congeli. Getti via la penna di BYETTA se è stata congelata.

Usi una penna di BYETTA solo per 30 giorni. Getti via una penna usata di BYETTA dopo 30 giorni, anche se nella penna rimane un po' di farmaco.
Non usi BYETTA se nota la presenza di particelle o se la soluzione appare torbida o colorata.

Non conservi la penna di BYETTA con l'ago inserito. Se l'ago rimane inserito, può verificarsi una fuoriuscita del medicinale dalla penna di BYETTA o la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene BYETTA:

- Il principio attivo è exenatide.
- Sono disponibili due penne preriempite, una che somministra dosi di 5 microgrammi (µg) e un'altra che somministra dosi di 10 microgrammi (µg).
- Ogni dose di BYETTA 5 microgrammi soluzione iniettabile contiene 5 microgrammi di exenatide in 20 microlitri.
- Ogni dose di BYETTA 10 microgrammi soluzione iniettabile contiene 10 microgrammi di exenatide in 40 microlitri.
- Ogni millilitro (ml) di soluzione iniettabile contiene 0,25 milligrammi (mg) di exenatide.
- Gli eccipienti sono metacresolo (44 microgrammi per dose in BYETTA 5 microgrammi soluzione iniettabile e 88 microgrammi per dose in BYETTA 10 microgrammi soluzione iniettabile), mannitolo, acido acetico glaciale, sodio acetato triidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di BYETTA e contenuto della confezione

BYETTA è un liquido (soluzione iniettabile) limpido ed incolore, contenuto in una cartuccia di vetro all'interno di una penna. Quando la penna è vuota, non può essere riutilizzata. Ogni penna contiene 60 dosi che consentono 30 giorni di iniezioni due volte al giorno.
E' disponibile in confezioni da 1 e 3 penne. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Produttore:
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Germania.

Per ulteriori informazioni su BYETTA, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 60 00

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland
Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland
Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Tel: + 354 520 3400

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

Slovenija
Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu

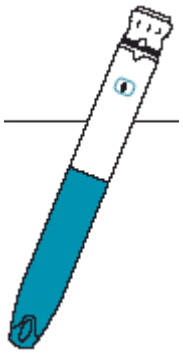
MANUALE PER L'UTILIZZATORE DELLA PENNA

BYETTA 5 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
(exenatide)

Legga e segua queste istruzioni attentamente.

Inoltre, legga il *Foglio Illustrativo* contenuto nella confezione.
Caratteristiche della penna

- Una penna preriempita contenente 60 dosi per iniezioni sottocutanee di BYETTA per 30 giorni di impiego.
- La penna somministra una dose fissa di 5 microgrammi(µg).



Note importanti

Legga queste istruzioni attentamente prima di usare la penna di BYETTA. La mancata osservanza scrupolosa di queste istruzioni può comportare, per esempio, una dose errata, la rottura della penna o un'infezione.

- Controlli l'etichetta sulla penna prima di ogni suo impiego per assicurarsi che sta usando la penna di BYETTA 5 µg.
- **Deve seguire le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una Nuova Penna" per ogni nuova penna prima del suo primo impiego. Le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una Nuova Penna" sono eseguite solo prima di usare una nuova penna per la prima volta. Veda il paragrafo Domande e Risposte, numero 1.**
- Se qualche componente della sua penna appare rotto o danneggiato, non usi la penna. Contatti il personale sanitario per la sostituzione della penna.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte di persone non vedenti o che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di persone istruite ad un uso appropriato del medicinale.
- **NON TRASFERIRE QUESTO MEDICINALE IN UNA SIRINGA**
- Si assicuri che il liquido contenuto nella cartuccia di BYETTA sia limpido, incolore e senza particelle solide. In caso contrario, non usi la penna.
- **Segua le istruzioni raccomandate dal personale sanitario per effettuare un'iniezione igienicamente corretta.**

Aghi

- Gli aghi da iniezione non sono inclusi. Esempi di aghi usa e getta che possono essere usati con la penna di BYETTA sono i seguenti:
  - aghi da 29 (sottili), 30 o 31 (più sottili) gauge (0,25 – 0,33 mm di diametro) e
  - 12,7 mm, 8 mm o 5 mm di lunghezza.

  Chieda al personale sanitario quale gauge (diametro) e lunghezza di ago sono migliori per lei.

- Usi un ago nuovo per ogni iniezione. Rimuova l'ago dopo aver completato ogni iniezione. Questo l'aiuterà a prevenire la fuoriuscita di BYETTA, evitare la formazione di bolle d'aria, ridurre le occlusioni dell'ago e minimizzare il rischio di infezioni.
- Non condivida con altri la sua penna o gli aghi.
- Si assicuri che l'ago sia completamente inserito sulla penna prima di usarla. Non prema il pulsante d'iniezione se un ago non è inserito sulla penna.
- Getti via gli aghi usati in un contenitore resistente alla perforazione o come le è stato indicato dal personale sanitario. Non getti via la penna con l'ago inserito.
- Il personale o altri operatori sanitari dovrebbero seguire le procedure locali o istituzionali per l'eliminazione dell'ago.

Conservazione

- Conservare la penna di BYETTA non utilizzata nella confezione originale in frigorifero tra 2° e 8°C protetta dalla luce. Non congelare. Gettare via la penna di BYETTA se è stata congelata.
- Dopo il primo utilizzo, la penna di BYETTA, quando non viene usata, deve essere conservata in frigorifero o tenuta ad una temperatura fredda, tra 2°C e 8°C.
- Il prodotto è, comunque, stabile fino a 25°C per 7 giorni (168 ore) durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.
- Può usare la penna di BYETTA fino a 30 giorni dopo la preparazione di una penna per il suo primo impiego. **Dopo 30 giorni, getti via la penna di BYETTA anche se non è completamente vuota.** Riporti la data di quando ha usato la penna per la prima volta e la data che corrisponde a 30 giorni dopo nell'apposito spazio presente in questo Manuale per l'utilizzatore.
- Quando si allontana da casa portando la penna con sé, conservi la penna in modo da mantenerla ad una temperatura fredda, tra 2°C e 8°C, quando non viene usata.
- BYETTA non deve essere usato dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Non conservi la penna di BYETTA con l'ago inserito. Se l'ago rimane inserito, può verificarsi una fuoriuscita di BYETTA dalla penna o la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.
- Tenga BYETTA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Pulizia

- Se necessario, pulisca l'esterno della penna con un panno umido e pulito.
- Particelle bianche possono apparire sull'estremità esterna della cartuccia durante il normale uso. Può rimuoverle con un panno o un batuffolo di cotone imbevuto di alcol.

Domande e Risposte

1. Devo seguire le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima della somministrazione di ogni dose?

No. **Le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" sono eseguite solo prima di usare una nuova penna per la prima volta.** Lo scopo della preparazione della penna è di controllare il flusso di BYETTA dalla punta dell'ago. La piccola quantità usata nella "Preparazione di una nuova penna" non altera le dosi di BYETTA per 30 giorni di iniezioni. **Se ripete le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni somministrazione quotidiana, non riceverà BYETTA dalla penna per 30 giorni.**

2. Perchè è duro premere fino in fondo il pulsante di iniezione?

Il pulsante di iniezione può essere duro perchè l'ago non è inserito o non è inserito correttamente oppure perchè l'ago è ostruito.

1) Inserisca un nuovo ago. Si assicuri che l'ago sia inserito diritto ed avvitato fino in fondo.

2) Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e prema completamente il pulsante di iniezione. Dalla punta dell'ago usciranno diverse gocce o un flusso sottile di BYETTA.

3) Se non fuoriesce nulla dalla punta dell'ago, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

3. Non posso tirare in fuori, selezionare o premere il pulsante selettore della dose. Che cosa devo fare?

Controlli il simbolo nella finestrella di dosaggio e segua le istruzioni riportate nei punti successivi per fare sì che il simbolo corrisponda.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio, tirare in fuori il pulsante selettore della dose finché appare il simbolo . Se non riesce a tirare in fuori il pulsante selettore della dose, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non ruota, la cartuccia nella penna di BYETTA può non avere abbastanza liquido per somministrare l'intera dose. Una piccola quantità di BYETTA rimarrà sempre nella cartuccia. Se la cartuccia contiene una piccola quantità o appare vuota, si procuri una nuova penna di BYETTA.

Se il simbolo e una parte del 5 appare nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non può essere premuto, il pulsante selettore della dose non era stato completamente selezionato. Continui a selezionare finché il 5 appare chiaramente nella finestrella di dosaggio.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non ruota, il pulsante di iniezione non è stato premuto fino in fondo e non è stata somministrata l'intera dose. Segua le seguenti istruzioni:

1) Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e prema il pulsante di iniezione. Continui a mantenere il pulsante di iniezione premuto e conti lentamente fino a 5. Poi, ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose finché il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

2) Se non riesce a ruotare il pulsante selettore della dose, può essere ostruito l'ago. Sostituisca l'ago e ripeta il punto 1 sopra descritto.

3) Se non riesce ancora a ruotare il pulsante selettore della dose, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

4) Per la dose successiva, si assicuri di **premere e mantenere premuto** il pulsante di iniezione e **conti lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute.

4. Perchè ci sono delle bolle d'aria nella cartuccia?

Una piccola bolla d'aria è normale. Questa non sarà pericolosa né altererà la sua dose. Se la penna è conservata con un ago inserito, si possono formare delle bolle d'aria nella cartuccia. Non conservi la penna con l'ago inserito.

5. Come posso vedere quando l'iniezione è stata completata?

L'iniezione è completa quando il pulsante di iniezione si ferma e il simbolo è visibile al centro della finestrella di dosaggio. Continui a mantenere premuto il pulsante di iniezione mentre conta lentamente fino a 5 per essere sicuro di ricevere l'intera dose.

6. Perchè vedo fuoriuscire BYETTA dall'ago dopo l'iniezione?

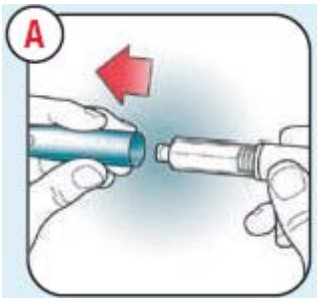
Una singola goccia può rimanere dopo aver completato l'iniezione. Questo è normale.
Se vede più di una goccia:

- Può non aver ricevuto l'intera dose. Non si inietti un'altra dose.
- Per prevenire ciò, per la dose successiva, si assicuri di tenere premuto il pulsante di iniezione e continui a premerlo **in maniera costante** mentre conta **lentamente** fino a 5 (vedere anche il punto 8).

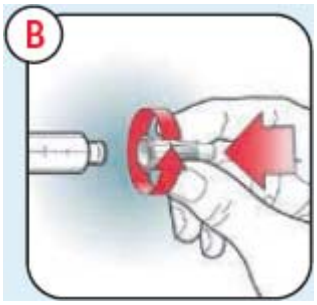
7. Che cosa devo fare se BYETTA non fuoriesce dalla punta dell'ago durante la "Preparazione di una nuova penna"?

Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull'ago e rimuova l'ago. Inserisca un nuovo ago e ripeta le istruzioni indicate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna". Se appare del liquido, la preparazione è stata completata. Se non appare del liquido, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

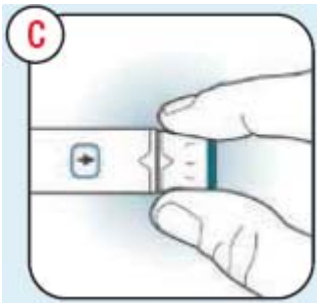
Preparazione di una nuova penna. Innanzitutto legga questo paragrafo, prima di usare una penna nuova per la prima volta. Prepari la penna **solo** all'inizio del suo utilizzo per 30 giorni.



Si lavi le mani prima di utilizzare la penna.
Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi che sia la penna di BYETTA 5 µg.
Tolga il cappuccio blu della penna.
Controlli BYETTA nella cartuccia. Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle solide. In caso contrario, non usare la penna.
Una piccola bolla d'aria nella cartuccia è normale.

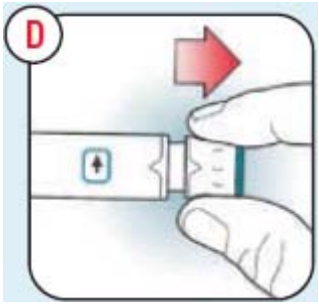


Rimuova la protezione di carta dal cappuccio esterno dell'ago.
Inserisca l'ago coperto dal cappuccio **in maniera diritta** sull'estremità della penna.
Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.
Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.
Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.

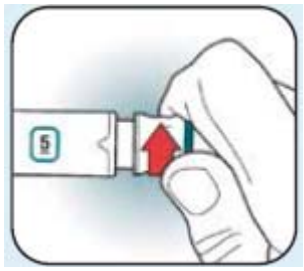


Controlli che il simbolo sia visibile nella finestrella di dosaggio.

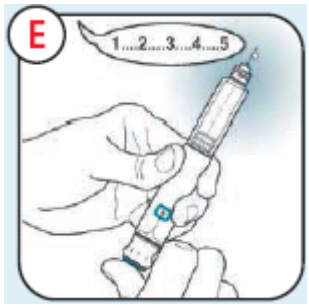
Se non è visibile, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.



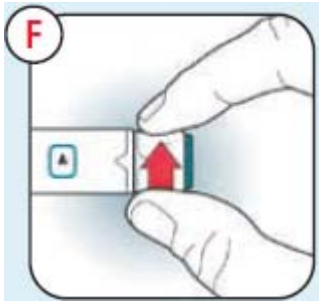
Tiri in fuori il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.



Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.



Con l'ago rivolto verso l'alto, prema il pulsante di iniezione **finché si ferma.**
Mantenga il pulsante di iniezione premuto e conti lentamente fino a 5.
Se BYETTA non fuoriesce dalla punta dell'ago, ripeta le operazioni descritte ai punti C, D ed E del paragrafo "Preparazione di una nuova penna" con lo stesso ago fino ad altre 3 volte. Se BYETTA non fuoriesce ancora dalla punta dell'ago, veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 7.



Quando il simbolo è nella finestrella di dosaggio, la penna è pronta per essere nuovamente impostata.
Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose **finché si ferma**, e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.
Vada al paragrafo successivo **Selezionare la dose**.
Importante: Non ripeta le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni uso quotidiano. Se ripete le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni uso quotidiano, non riceverà BYETTA dalla penna per 30 giorni.

Componenti dell'ago per la penna
(Aghi non inclusi nella confezione)

Protezione di carta

Componenti della penna di BYETTA

Finestrella di dosaggio

Pulsante

Simboli della finestrella di dosaggio:

pronto per tirare in fuori il pulsante selettore della dose

pronto per ruotare il pulsante selettore della dose

pronto per iniettare 5 µg

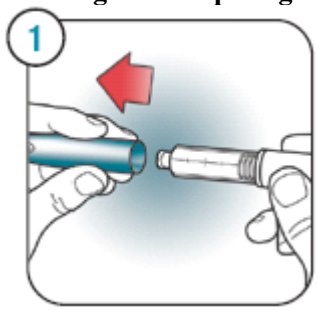
pulsante selettore della dose inserito e pronto per essere nuovamente impostato.

"Uso quotidiano" Seguire queste istruzioni per ogni iniezione di routine.

Inserire l'ago

Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi che sia la penna di BYETTA 5 µg.

Usi un ago nuovo per ogni iniezione.



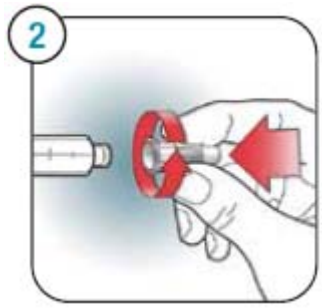
Si lavi le mani prima di utilizzare la penna.

Tolga il cappuccio blu della penna.

Controlli BYETTA nella cartuccia. Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle solide.

In caso contrario, non usare la penna.

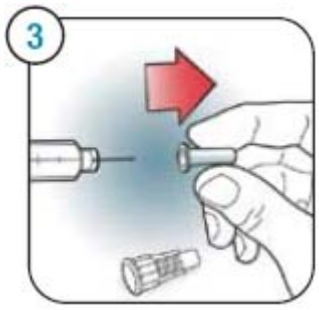
Una piccola bolla d'aria nella cartuccia non sarà pericolosa né altererà la sua dose.



Rimuova la protezione di carta dal cappuccio esterno dell'ago.

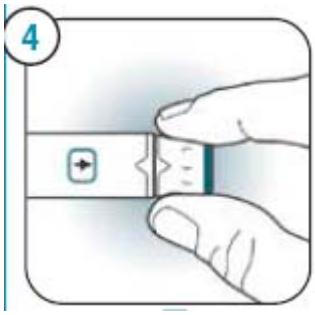
Inserisca l'ago coperto dal cappuccio **in maniera diritta** sull'estremità della penna.

Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.



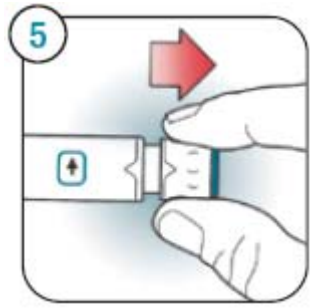
Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.
Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.
Può apparire una piccola goccia di liquido. Questo è normale.

Selezione della dose

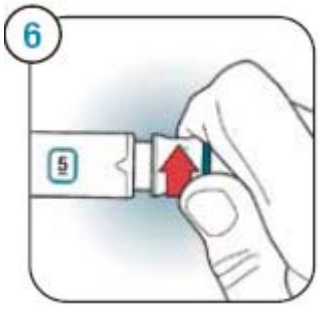


Controlli che il simbolo sia visibile nella finestrella di dosaggio.

Se non è visibile, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.



Tiri in fuori il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

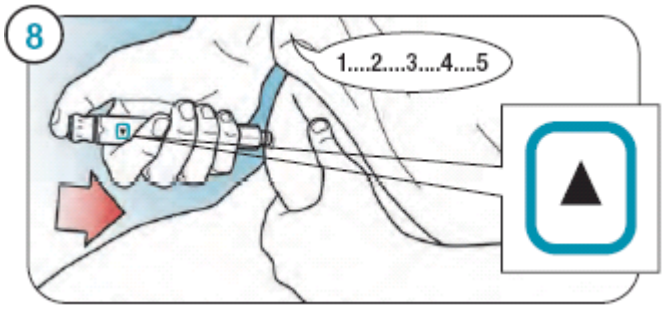


Ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

Nota: Se non può ruotare il pulsante selettore della dose in senso orario finché appare il simbolo 5, veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 3.

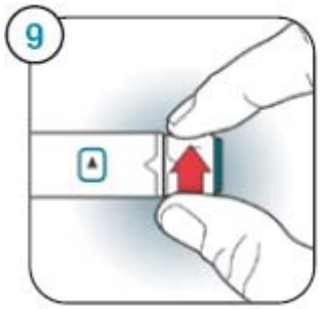
Iniezione della dose

Tenga la penna saldamente con la mano.
Inserisca l'ago sotto la cute secondo la tecnica di iniezione come le ha insegnato il personale sanitario.



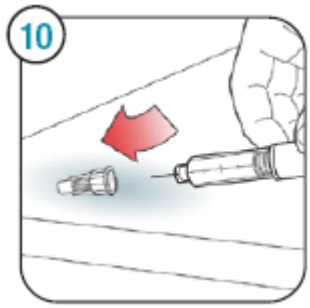
Usi il pollice per premere in maniera costante il pulsante di iniezione fino in fondo **finché si ferma.** **Tenga premuto il pulsante di iniezione in maniera costante e conti lentamente fino a 5 per iniettare l'intera dose.**

Dopo aver rimosso l'ago dalla cute il simbolo deve apparire nella finestrella di dosaggio.
La dose ora è completa e la penna è pronta per essere nuovamente impostata.
Nota: Se vede fuoriuscire varie gocce di BYETTA dall'ago, il pulsante di iniezione non è stato premuto fino in fondo. Vedere il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 6.



Per impostare di nuovo la penna, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

Nota: Se non riesce a ruotare il pulsante selettore della dose o se la sua penna perde, non è stata somministrata l'intera dose. Veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numeri 3 e 6.



Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull'ago.
Rimuova l'ago e lo metta in un contenitore resistente alla perforazione.
Nota: Rimuova l'ago dopo ogni iniezione.
Riposizioni il cappuccio sulla penna per la conservazione.

Data del 1° impiego
_____/_____/_____

Eliminare la penna 30 giorni dopo il primo impiego,
o
alla data di scadenza indicata sull'etichetta della penna, a seconda di quale delle due venga prima.

Data di eliminazione
_____/_____/_____

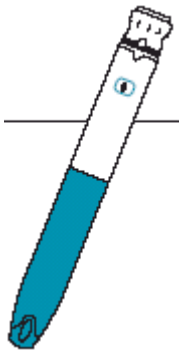
MANUALE PER L'UTILIZZATORE DELLA PENNA

BYETTA 10 microgrammi soluzione iniettabile, penna preriempita
(exenatide)

Legga e segua queste istruzioni attentamente.

Inoltre, legga il *Foglio Illustrativo* contenuto nella confezione.
Caratteristiche della penna

- Una penna preriempita contenente 60 dosi per iniezioni sottocutanee di BYETTA per 30 giorni di impiego.
- La penna somministra una dose fissa di 10 microgrammi(µg).



Note importanti

Legga queste istruzioni attentamente prima di usare la penna di BYETTA. La mancata osservanza scrupolosa di queste istruzioni può comportare, per esempio, una dose errata, la rottura della penna o un'infezione.

- Controlli l'etichetta sulla penna prima di ogni suo impiego per assicurarsi che sta usando la penna di BYETTA 10 µg.
- **Deve seguire le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una Nuova Penna" per ogni nuova penna prima del suo primo impiego. Le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una Nuova Penna" sono eseguite solo prima di usare una nuova penna per la prima volta. Veda il paragrafo Domande e Risposte, numero 1.**
- Se qualche componente della sua penna appare rotto o danneggiato, non usi la penna. Contatti il personale sanitario per la sostituzione della penna.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte di persone non vedenti o che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di persone istruite ad un uso appropriato del medicinale.
- **NON TRASFERIRE QUESTO MEDICINALE IN UNA SIRINGA**
- Si assicuri che il liquido contenuto nella cartuccia di BYETTA sia limpido, incolore e senza particelle solide. In caso contrario, non usi la penna.
- **Segua le istruzioni raccomandate dal personale sanitario per effettuare un'iniezione igienicamente corretta.**

Aghi

- Gli aghi da iniezione non sono inclusi. Esempi di aghi usa e getta che possono essere usati con la penna di BYETTA sono i seguenti:
  - aghi da 29 (sottili), 30 o 31 (più sottili) gauge (0,25 – 0,33 mm di diametro) e
  - 12,7 mm, 8 mm o 5 mm di lunghezza.

  Chieda al personale sanitario quale gauge (diametro) e lunghezza di ago sono migliori per lei.

- Usi un ago nuovo per ogni iniezione. Rimuova l'ago dopo aver completato ogni iniezione. Questo l'aiuterà a prevenire la fuoriuscita di BYETTA, evitare la formazione di bolle d'aria, ridurre le occlusioni dell'ago e minimizzare il rischio di infezioni.
- Non condivida con altri la sua penna o gli aghi.
- Si assicuri che l'ago sia completamente inserito sulla penna prima di usarla. Non prema il pulsante d'iniezione se un ago non è inserito sulla penna.
- Getti via gli aghi usati in un contenitore resistente alla perforazione o come le è stato indicato dal personale sanitario. Non getti via la penna con l'ago inserito.
- Il personale o altri operatori sanitari dovrebbero seguire le procedure locali o istituzionali per l'eliminazione dell'ago.

Conservazione

- Conservare la penna di BYETTA non utilizzata nella confezione originale in frigorifero tra 2° e 8°C protetta dalla luce. Non congelare. Gettare via la penna di BYETTA se è stata congelata.
- Dopo il primo utilizzo, la penna di BYETTA, quando non viene usata, deve essere conservata in frigorifero o tenuta ad una temperatura fredda, tra 2°C e 8°C.
- Il prodotto è, comunque, stabile fino a 25°C per 7 giorni (168 ore) durante il periodo di utilizzo di 30 giorni.
- Può usare la penna di BYETTA fino a 30 giorni dopo la preparazione di una penna per il suo primo impiego. **Dopo 30 giorni, getti via la penna di BYETTA anche se non è completamente vuota.** Riporti la data di quando ha usato la penna per la prima volta e la data che corrisponde a 30 giorni dopo nell'apposito spazio presente in questo Manuale per l'utilizzatore.
- Quando si allontana da casa portando la penna con sé, conservi la penna in modo da mantenerla ad una temperatura fredda, tra 2°C e 8°C, quando non viene usata.
- BYETTA non deve essere usato dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Non conservi la penna di BYETTA con l'ago inserito. Se l'ago rimane inserito, può verificarsi una fuoriuscita di BYETTA dalla penna o la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.
- Tenga BYETTA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Pulizia

- Se necessario, pulisca l'esterno della penna con un panno umido e pulito.
- Particelle bianche possono apparire sull'estremità esterna della cartuccia durante il normale uso. Può rimuoverle con un panno o un batuffolo di cotone imbevuto di alcol.

Domande e Risposte

1. Devo seguire le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima della somministrazione di ogni dose?

No. **Le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" sono eseguite solo prima di usare una nuova penna per la prima volta.** Lo scopo della preparazione della penna è di controllare il flusso di BYETTA dalla punta dell'ago. La piccola quantità usata nella "Preparazione di una nuova penna" non altera le dosi di BYETTA per 30 giorni di iniezioni. **Se ripete le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni somministrazione quotidiana, non riceverà BYETTA dalla penna per 30 giorni.**

2. Perchè è duro premere fino in fondo il pulsante di iniezione?

Il pulsante di iniezione può essere duro perchè l'ago non è inserito o non è inserito correttamente oppure perchè l'ago è ostruito.

1) Inserisca un nuovo ago. Si assicuri che l'ago sia inserito diritto ed avvitato fino in fondo.

2) Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e prema completamente il pulsante di iniezione. Dalla punta dell'ago usciranno diverse gocce o un flusso sottile di BYETTA.

3) Se non fuoriesce nulla dalla punta dell'ago, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

3. Non posso tirare in fuori, selezionare o premere il pulsante selettore della dose. Che cosa devo fare?

Controlli il simbolo nella finestrella di dosaggio e segua le istruzioni riportate nei punti successivi per fare sì che il simbolo corrisponda.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio, tirare fuori il pulsante selettore della dose finché appare il simbolo . Se non riesce a tirare in fuori il pulsante selettore della dose, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non ruota, la cartuccia nella penna di BYETTA può non avere abbastanza liquido per somministrare l'intera dose. Una piccola quantità di BYETTA rimarrà sempre nella cartuccia. Se la cartuccia contiene una piccola quantità o appare vuota, si procuri una nuova penna di BYETTA.

Se il simbolo e una parte del 10 appare nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non può essere premuto, il pulsante selettore della dose non era stato completamente selezionato. Continui a selezionare finché il 10 appare chiaramente nella finestrella di dosaggio.

Se il simbolo è visibile nella finestrella di dosaggio e il pulsante selettore della dose non ruota, il pulsante di iniezione non è stato premuto fino in fondo e non è stata somministrata l'intera dose. Segua le seguenti istruzioni:

1) Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e prema il pulsante di iniezione. Continui a mantenere il pulsante di iniezione premuto e conti lentamente fino a 5. Poi, ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose finché il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

2) Se non riesce a ruotare il pulsante selettore della dose, può essere ostruito l'ago. Sostituisca l'ago e ripeta il punto 1 sopra descritto.

3) Se non riesce ancora a ruotare il pulsante selettore della dose, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

4) Per la dose successiva, si assicuri di **premere e mantenere premuto** il pulsante di iniezione e **conti lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute.

4. Perchè ci sono delle bolle d'aria nella cartuccia?

Una piccola bolla d'aria è normale. Questa non sarà pericolosa né altererà la sua dose. Se la penna è conservata con un ago inserito, si possono formare delle bolle d'aria nella cartuccia. Non conservi la penna con l'ago inserito.

5. Come posso vedere quando l'iniezione è stata completata?

L'iniezione è completa quando il pulsante di iniezione si ferma e il simbolo è visibile al centro della finestrella di dosaggio. Continui a mantenere premuto il pulsante di iniezione mentre conta lentamente fino a 5 per essere sicuro di ricevere l'intera dose.

6. Perchè vedo fuoriuscire BYETTA dall'ago dopo l'iniezione?

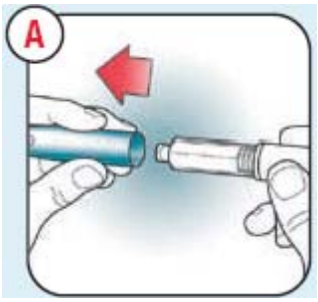
Una singola goccia può rimanere dopo aver completato l'iniezione. Questo è normale.
Se vede più di una goccia:

- Può non aver ricevuto l'intera dose. Non si inietti un'altra dose.
- Per prevenire ciò, per la dose successiva, si assicuri di tenere premuto il pulsante di iniezione e continui a premerlo **in maniera costante** mentre conta **lentamente** fino a 5 (vedere anche il punto 8).

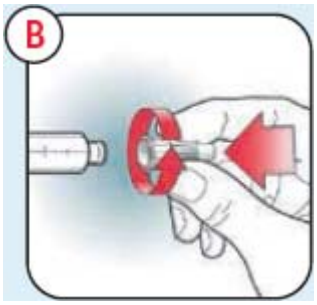
7. Che cosa devo fare se BYETTA non fuoriesce dalla punta dell'ago durante la "Preparazione di una nuova penna"?

Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull'ago e rimuova l'ago. Inserisca un nuovo ago e ripeta le istruzioni indicate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna". Se appare del liquido, la preparazione è stata completata. Se non appare del liquido, contatti il personale sanitario per l'assistenza.

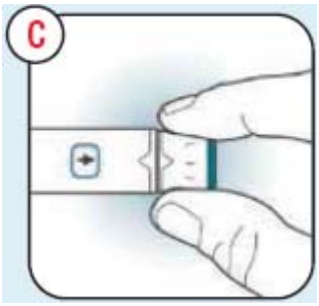
Preparazione di una nuova penna. Innanzitutto legga questo paragrafo, prima di usare una penna nuova per la prima volta. Prepari la penna **solo** all'inizio del suo utilizzo per 30 giorni.



Si lavi le mani prima di utilizzare la penna.
Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi che sia la penna di BYETTA 10 µg.
Tolga il cappuccio blu della penna.
Controlli BYETTA nella cartuccia. Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle solide.
In caso contrario, non usare la penna.
Una piccola bolla d'aria nella cartuccia è normale.

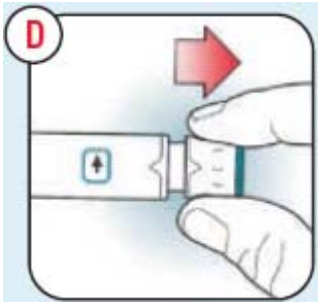


Rimuova la protezione di carta dal cappuccio esterno dell'ago.
Inserisca l'ago coperto dal cappuccio **in maniera diritta** sull'estremità della penna.
Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.
Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.
Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.



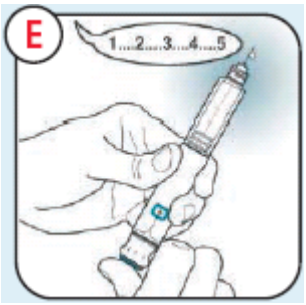
Controlli che il simbolo sia visibile nella finestrella di dosaggio.

Se non è visibile, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

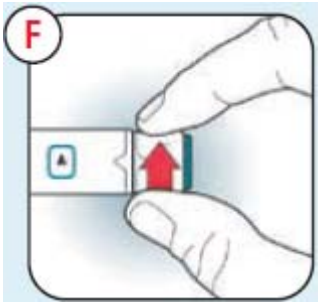


Tiri in fuori il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo 10 appare nella finestrella di dosaggio.



Con l'ago rivolto verso l'alto, prema il pulsante di iniezione **finché si ferma.**
Mantenga il pulsante di iniezione premuto e conti lentamente fino a 5.
Se BYETTA non fuoriesce dalla punta dell'ago, ripeta le operazioni descritte ai punti C, D ed E del paragrafo "Preparazione di una nuova penna" con lo stesso ago fino ad altre 3 volte. Se BYETTA non fuoriesce ancora dalla punta dell'ago, veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 7.



Quando il simbolo è nella finestrella di dosaggio, la penna è pronta per essere nuovamente impostata.
Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose **finché si ferma**, e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.
Vada al paragrafo successivo **Selezionare la dose**.
Importante: Non ripeta le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni uso quotidiano. Se ripete le istruzioni riportate nel paragrafo "Preparazione di una nuova penna" prima di ogni uso quotidiano, non riceverà BYETTA dalla penna per 30 giorni.

Componenti dell'ago per la penna
(Aghi non inclusi nella confezione)

Protezione di carta

Componenti della penna di BYETTA

Finestrella di dosaggio

Pulsante

Cappuccio esterno dell'ago | Cappuccio interno dell'ago | Ago | Cappuccio della penna | Cartuccia di BYETTA | Etichetta | Pulsante selettore della dose di iniezione

Simboli della finestrella di dosaggio:

pronto per tirare in fuori il pulsante selettore della dose

pronto per ruotare il pulsante selettore della dose

pronto per iniettare 10 µg

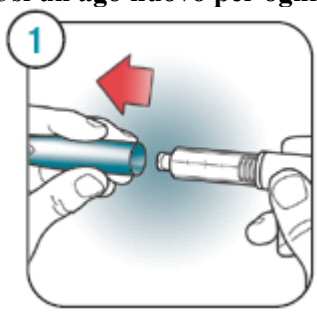
pulsante selettore della dose inserito e pronto per essere nuovamente impostato.

"Uso quotidiano" Seguire queste istruzioni per ogni iniezione di routine.

Inserire l'ago

Controlli l'etichetta della penna per assicurarsi che sia la penna di BYETTA 10 µg.

Usi un ago nuovo per ogni iniezione.

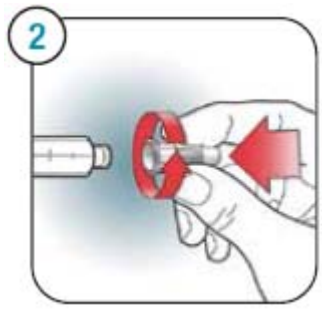


Si lavi le mani prima di utilizzare la penna.

Tolga il cappuccio blu della penna.

Controlli BYETTA nella cartuccia. Il liquido deve essere limpido, incolore e privo di particelle solide. In caso contrario, non usare la penna.

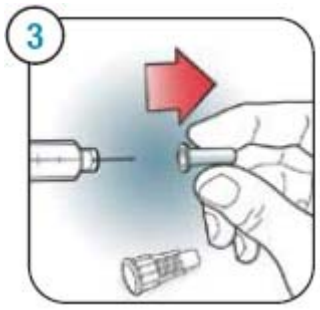
Una piccola bolla d'aria nella cartuccia non sarà pericolosa né altererà la sua dose.



Rimuova la protezione di carta dal cappuccio esterno dell'ago.

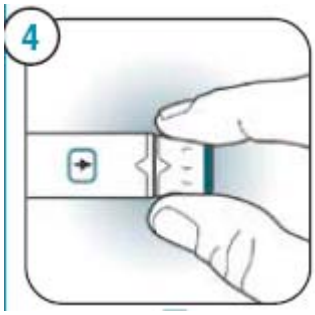
Inserisca l'ago coperto dal cappuccio **in maniera diritta** sull'estremità della penna.

Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.



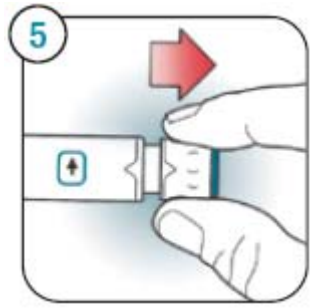
Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.
Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.
Può apparire una piccola goccia di liquido. Questo è normale.

Selezione della dose

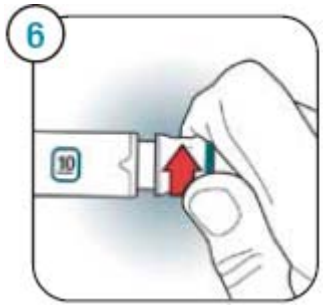


Controlli che il simbolo sia visibile nella finestrella di dosaggio.

Se non è visibile, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.



Tiri in fuori il pulsante selettore della dose **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

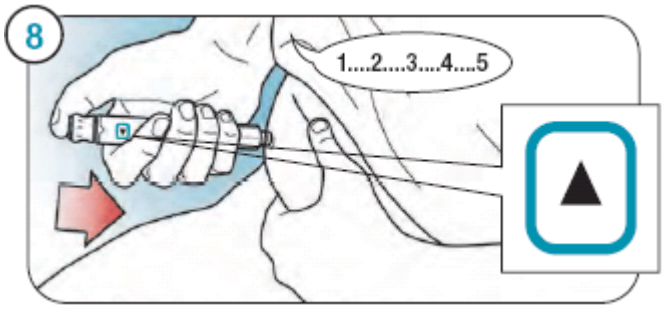


Ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo 10 appare nella finestrella di dosaggio.

Nota: Se non può ruotare il pulsante selettore della dose in senso orario finché appare il simbolo 10, veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 3.

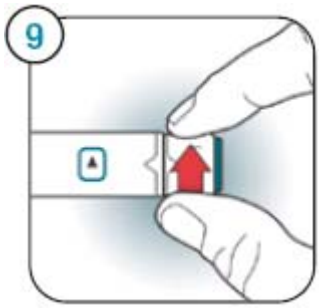
Iniezione della dose

Tenga la penna saldamente con la mano.
Inserisca l'ago sotto la cute secondo la tecnica di iniezione come le ha insegnato il personale sanitario.



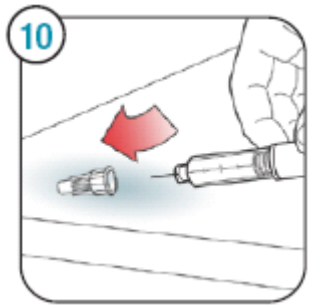
Usi il pollice per premere in maniera costante il pulsante di iniezione fino in fondo **finché si ferma.**
Tenga premuto il pulsante di iniezione in maniera costante e conti lentamente fino a 5 per iniettare l'intera dose.

Dopo aver rimosso l'ago dalla cute il simbolo deve apparire nella finestrella di dosaggio.
La dose ora è completa e la penna è pronta per essere nuovamente impostata.
Nota: Se vede fuoriuscire varie gocce di BYETTA dall'ago, il pulsante di iniezione non è stato premuto fino in fondo. Vedere il paragrafo **Domande e Risposte**, numero 6.



Per impostare di nuovo la penna, ruoti il pulsante selettore della dose in senso orario **finché si ferma** e il simbolo appare nella finestrella di dosaggio.

Nota: Se non riesce a ruotare il pulsante selettore della dose o se la sua penna perde, non è stata somministrata l'intera dose. Veda il paragrafo **Domande e Risposte**, numeri 3 e 6.



Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull’ago.
Rimuova l'ago e lo metta in un contenitore resistente alla perforazione.
Nota: Rimuova l’ago dopo ogni iniezione.
Riposizioni il cappuccio sulla penna per la conservazione.

Data del 1° impiego
_____/_____/_____

Eliminare la penna 30 giorni dopo il primo impiego,
o
alla data di scadenza indicata sull’etichetta della penna, a seconda di quale delle due venga prima.

Data di eliminazione
_____/_____/_____